

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成18年7月13日(2006.7.13)

【公表番号】特表2002-515427(P2002-515427A)

【公表日】平成14年5月28日(2002.5.28)

【出願番号】特願2000-549233(P2000-549233)

【国際特許分類】

| | | |
|----------------|----------------|------------------|
| A 6 1 K | 31/167 | (2006.01) |
| A 0 1 N | 37/28 | (2006.01) |
| A 0 1 N | 37/30 | (2006.01) |
| A 0 1 N | 43/40 | (2006.01) |
| A 6 1 K | 31/16 | (2006.01) |
| A 6 1 K | 31/22 | (2006.01) |
| A 6 1 K | 31/426 | (2006.01) |
| A 6 1 K | 31/4402 | (2006.01) |
| A 6 1 K | 31/4453 | (2006.01) |
| A 6 1 P | 31/04 | (2006.01) |
| C 0 7 D | 213/75 | (2006.01) |
| C 0 7 D | 277/20 | (2006.01) |
| C 0 7 D | 277/44 | (2006.01) |
| C 0 7 D | 295/18 | (2006.01) |

【F I】

| | | |
|----------------|----------------|----------------|
| A 6 1 K | 31/167 | |
| A 0 1 N | 37/28 | |
| A 0 1 N | 37/30 | |
| A 0 1 N | 43/40 | 1 0 1 P |
| A 6 1 K | 31/16 | |
| A 6 1 K | 31/22 | |
| A 6 1 K | 31/426 | |
| A 6 1 K | 31/4402 | |
| A 6 1 K | 31/4453 | |
| A 6 1 P | 31/04 | |
| C 0 7 D | 213/75 | |
| C 0 7 D | 277/44 | |
| C 0 7 D | 295/18 | Z |

【手続補正書】

【提出日】平成18年5月12日(2006.5.12)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

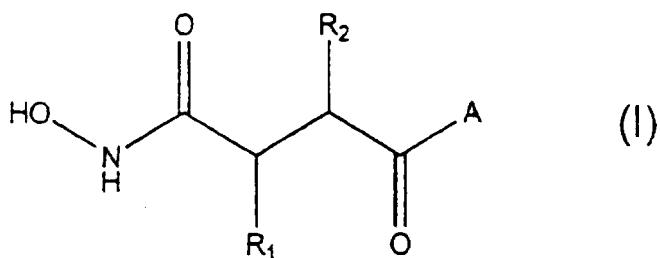
【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】式(I)の化合物:

【化1】



R₁は水素、C₁-C₆アルキル、1つまたはそれ以上のハロゲン原子、アミノ、ヒドロキシまたはC₁-C₆アルコキシで置換されたC₁-C₆アルキルを表わし、；

R_2 は基 R_{10} $(X)_n$ $(ALK)_m$ を表わし、

ここで、 R_{10} は、水素または $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、シクロアルキル、アリール、もしくは複素環式基を表わし、これらの基は非置換であるかまたは、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、ヒドロキシ、メルカプト、 $C_1 - C_6$ アルキルチオ、アミノ、ハロ（フルオロ、クロロ、ブロモおよびヨードを含む）、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、-COOH、-CONH₂、-COOR^A、-NHCOR^A、-CONHR^A、-NHR^A、-NR^AR^Bもしくは-CONR^AR^B〔ここで、 R^A および R^B は $C_1 - C_6$ アルキル基である〕で置換されていてもよい、そして

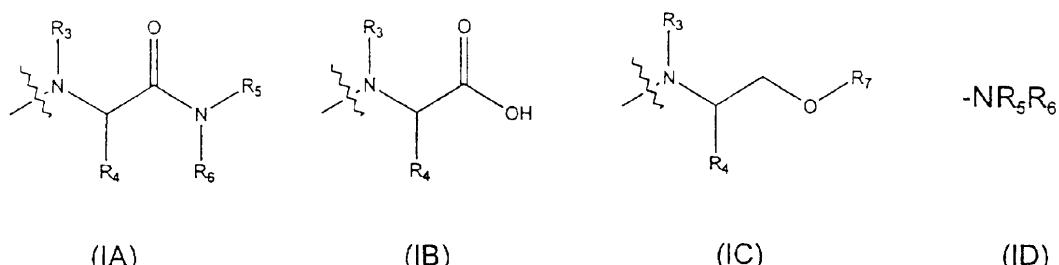
ALKは直鎖状または分枝鎖状の2価のC₁ - C₆アルキレン、C₂ - C₆アルケニレンもしくはC₂ - C₆アルキニレン基を表わし、一つまたはそれ以上の隣接していないNH、OもしくはSで中断されていてもよい；

X は、 NH 、 O または S を表わし、そして

m および n は独立して 0 または 1 であり；そして

Aは、(i)式(|A)、(|B)、(|C)または(|D)の基を表わし、

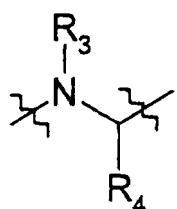
【化 2】



式中、

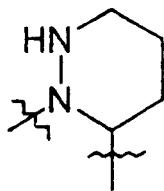
R_3 は水素原子または C_1 - C_6 アルキルを表わし、そして R_4 は天然もしくは非天然のアルファアミノ酸の側鎖を表わすか、または R_3 および R_4 は、それらがそれぞれ結合している窒素および炭素原子と一緒にになって、任意に置換されていてもよい 5 ~ 8 原子の飽和複素環を形成し、この環は任意に一つの炭素環または 2 番目の複素環に縮合していてもよい、但し、(I A) の式

【化 3】



の部分は式

【化 4】



の部分ではない、

R_5 および R_6 は、独立して、水素または任意に置換された C_1 - C_8 アルキル、シクロアルキル、アリール、アリール (C_1 - C_6 アルキル) 、複素環式基もしくは複素環 (C_1 - C_6 アルキル) を表わすか、あるいは R_5 および R_6 は、それらが結合している窒素原子と一緒にになって、任意に置換されていてもよい 3 ~ 8 原子の飽和複素環を形成し、この環は一つの炭素環もしくは 2 番目の複素環に縮合していてもよく、；そして

R_7 は水素、 C_1 - C_6 アルキル、またはアシル基を表わす、

但し、(a) R_1 および R_3 が水素であり、 R_2 が水素、 C_1 - C_6 アルキル、フェニル、ベンジル、4-クロロフェニルメチル、4-ニトロフェニルメチルまたは4-アミノフェニルメチルであり、 R_3 が水素、メチル、イソプロピル、イソブチルまたはベンジルであるとき、 R_5 および R_6 は、それらが結合している窒素原子と一緒にになって、任意に置換されていてもよい 3 ~ 8 原子の飽和複素環を形成せず；そして (b) R_1 、 R_3 および R_6 が水素であり、 R_2 が n -ペンチルであり、 R_4 がイソプロピルであるとき、 R_5 は 2-ピリジルでも 2-チアゾリルでもなく；さらに (c) R_1 および R_3 が水素であり、 R_2 が n -ペンチルであり、 R_4 がメチルまたはイソプロピルであるとき、 R_5 および R_6 は共にエチルではない、

またはそれらの医薬的もしくは動物薬的に許容される塩を含む抗菌剤組成物。

【請求項 2】 R_1 が水素または C_1 - C_6 アルキルを表わし； R_3 が水素または C_1 - C_6 アルキルを表わし； R_4 が天然もしくは非天然のアルファアミノ酸の側鎖を表わし； R_5 および R_6 が独立して、水素、 C_1 - C_6 アルキルもしくはシクロアルキルを表わすか、または R_5 および R_6 が、それらが結合している窒素原子と一緒にになって、任意に置換されていてもよい 3 ~ 8 原子の飽和複素環を形成し；そして R_7 が水素またはアシル基である、請求項 1 に記載の抗菌剤組成物。

【請求項 3】 R_1 が水素またはメチルである、請求項 1 又は 2 に記載の抗菌剤組成物。

【請求項 4】 R_2 が C_1 - C_6 アルキル、 C_3 - C_6 アルケニルまたは C_3 - C_6 アルキニル；

フェニル環が任意に置換されていてもよいフェニル (C_1 - C_6 アルキル) - 、フェニル (C_3 - C_6 アルケニル) - またはフェニル (C_3 - C_6 アルキニル) - ；

シクロアルキル環が任意に置換されていてもよいシクロアルキル (C_1 - C_6 アルキル) - 、シクロアルキル (C_3 - C_6 アルケニル) - またはシクロアルキル (C_3 - C_6 アルキニル) - ；

複素環が任意に置換されていてもよい複素環 (C_1 - C_6 アルキル) - 、複素環 (C_3 - C_6 アルケニル) - または複素環 (C_3 - C_6 アルキニル) - ；

である、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 つに記載の抗菌剤組成物。

【請求項 5】 R_2 がメチル、エチル、 n -プロピル、 n -ブチル、 n -ペンチル、 n -ヘキシル、2-メトキシエチル、プロブ-2-イン-1-イル、3-フェニルプロブ-2-イン-1-イル、3-(2-クロロフェニル)プロブ-2-イン-1-イル、ブト-2-イン-1-イル、シクロペンチルメチル、シクロペンチルエチル、シクロペンチルプロピル、フェニルプロピル、4-クロロフェニルプロピル、4-メチルフェニルプロピルまたは4-メトキシフェニルプロピルである請求項 3 に記載の抗菌剤組成物。

【請求項 6】 R_2 が n -ブチル、ベンジルまたはシクロペンチルメチルである請求項 3 に記載の抗菌剤組成物。

【請求項 7】 R_3 が水素またはメチルである請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 つに記載の

抗菌剤組成物。

【請求項 8】 R_4 が :

基- $[Alk]_n R_9$ [ここで、 Alk は、1つまたはそれ以上の-0-もしくは-S-原子または- $N(R_{12})-$ 基(式中、 R_{12} は水素原子または($C_1 - C_6$)アルキル基である)により任意に中断されてもよい、 $C_1 - C_6$ アルキルまたは $C_2 - C_6$ アルケニル基であり、 n は0または1であり、 R_9 は任意に置換されてもよいシクロアルキルまたはシクロアルケニル基である] ; あるいは

フェニル環が式- OCH_2COR_8 [ここで、 R_8 はヒドロキシ、アミノ、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、フェニル($C_1 - C_6$)アルコキシ、 $C_1 - C_6$ アルキルアミノ、ジ($C_1 - C_6$ アルキル)アミノ、(フェニル($C_1 - C_6$ アルキル))アミノである]で置換されたベンジル基; あるいは

非置換の、または複素環がハロ、ニトロ、カルボキシ、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルカノイル、トリフルオロメチル、 $C_1 - C_6$ アルキル、ヒドロキシ、ホルミル、アミノ、 $C_1 - C_6$ アルキルアミノ、ジ-($C_1 - C_6$ アルキル)アミノ、メルカプト、 $C_1 - C_6$ アルキルチオ、ヒドロキシ($C_1 - C_6$ アルキル)、メルカプト($C_1 - C_6$ アルキル)もしくは $C_1 - C_6$ アルキルフェニルメチルでモノもしくはジ-置換された、複素環($C_1 - C_6$ アルキル)基; あるいは

基- $CR_a R_b R_c$ [ここで、

R_a 、 R_b および R_c はそれぞれ独立して、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、フェニル($C_1 - C_6$ アルキル)、 $C_3 - C_8$ シクロアルキルであるか; あるいは

R_c は水素であり、 R_a および R_b は、独立してフェニルまたはピリジルのようなヘテロアリールであるか; あるいは

R_c は水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、フェニル($C_1 - C_6$ アルキル)または $C_3 - C_8$ シクロアルキルであり、そして R_a および R_b はそれらが結合している炭素原子と一緒にになって、3~8員のシクロアルキルまたは5~6員の複素環を形成するか; あるいは

R_a 、 R_b および R_c は、それらが結合している炭素原子と一緒にになって、3環式環(例えばアダマンチル)を形成するか; あるいは

R_a および R_b はそれぞれ独立して、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、フェニル($C_1 - C_6$ アルキル)、または R_c として以下に定義される水素以外の基であるか、あるいは R_a および R_b は、それらが結合している炭素原子と一緒にになって、シクロアルキルもしくは複素環を形成し、 R_c は水素、OH、SH、ハロゲン、CN、 CO_2H 、 $C_1 - C_4$ パーカルオロアルキル、 CH_2OH 、 CO_2 ($C_1 - C_6$ アルキル)、O($C_1 - C_6$ アルキル)、O($C_2 - C_6$ アルケニル)、S($C_1 - C_6$ アルキル)、SO($C_1 - C_6$ アルキル)、 SO_2 ($C_1 - C_6$ アルキル)、S($C_2 - C_6$ アルケニル)、SO($C_2 - C_6$ アルキル)、-SO₂($C_2 - C_6$ アルケニル)または基-Q-W(ここで、Qは結合手またはO、S、SOもしくはSO₂-を表わし、Wはフェニル、フェニルアルキル、($C_3 - C_8$ シクロアルキル)、 $C_3 - C_8$ シクロアルキルアルキル、 $C_4 - C_8$ シクロアルケニル、 $C_4 - C_8$ シクロアルケニルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキル基を表わし、この基Wはヒドロキシ、ハロゲン、CN、 CO_2H 、 CO_2 ($C_1 - C_6$ アルキル)、CONH₂、CONH($C_1 - C_6$ アルキル)、CONH($C_1 - C_6$ アルキル)₂、CHO、CH₂OH、 $C_1 - C_4$ パーカルオロアルキル、O($C_1 - C_6$ アルキル)、S($C_1 - C_6$ アルキル)、SO($C_1 - C_6$ アルキル)、SO₂($C_1 - C_6$ アルキル)、NO₂、NH₂、NH($C_1 - C_6$ アルキル)、N($C_1 - C_6$ アルキル)₂、NHCO($C_1 - C_6$ アルキル)、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $C_4 - C_8$ シクロアルケニル、フェニルまたはベンジルから独立して選択される1つまたはそれ以上の置換基で任意に置換されてもよい]である、請求項1~7のいずれか1つに記載の抗菌剤組成物。

【請求項 9】 R_4 がフェニル、tert-ブチル、イソブチル、ベンジル、シクロヘキシルメチル、ピリジン-3-イルメチル、tert-ブトキシメチル、tert-ブチル、1-ベン

ジルチオ 1 メチルエチル、1 メチルチオ 1 メチルエチル、または1 メルカプト 1 メチルエチルである、請求項 7 に記載の抗菌剤組成物。

【請求項 10】 R_4 が tert - プチルである請求項 7 に記載の抗菌剤組成物。

【請求項 11】 R_5 および R_6 が独立して水素、メチル、エチルまたはシクロヘキシルである請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 つに記載の抗菌剤組成物。

【請求項 12】 R_5 および R_6 が、それらが結合している窒素原子と一緒にになって、5 ~ 8 員の、N 原子を介して結合し、かつ $N R_{11}$ [ここで、 R_{11} は水素、 C_1 - C_6 アルキル、ベンジル、アシルまたはアミノ保護基である] 、O、S、SO または SO_2 を環の構成員として任意に含み、そして / または 1 つまたはそれ以上の炭素原子においてヒドロキシ、 C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 アルコキシ、オキソ、ケタール化されたオキソ、アミノ、モノ (C_1 - C_6 アルキル) アミノ、ジ (C_1 - C_6 アルキル) アミノ、カルボキシ、 C_1 - C_6 アルコキシカルボニル、ヒドロキシメチル、 C_1 - C_6 アルコキシメチル、カルバモイル、モノ (C_1 - C_6 アルキル) カルバモイル、ジ (C_1 - C_6 アルキル) カルバモイルまたはヒドロキシイミノで任意に置換されていてもよい、飽和の単環式N - 複素環を形成する請求項 10 に記載の抗菌剤組成物。

【請求項 13】 R_5 および R_6 が、それらが結合している窒素原子と一緒にになって、置換または非置換の 1 ピロリジニル、ピペリジン 1 イル、1 ピペラジニル、ヘキサヒドロ 1 ピリダジニル、モルホリン 4 イル、テトラヒドロ - 1,4 - チアジン 4 イル、テトラヒドロ - 1,4 - チアジン 4 イル 1 オキシド、テトラヒドロ - 1,4 - チアジン 4 イル 1,1 - ジオキシド、チアゾリジン 3 イル、ヘキサヒドロアジピノまたはオクタヒドロアジシノ環

1,4 - ジオキサ 8 アザスピロ [4,5] デカン 8 イル、ヘキサヒドロ 3 (メチルカルバモイル) 2 ピリダジニル、ヘキサヒドロ 1 (ベンジルオキシカルボニル) 2 ピリダジニル、5,5 - ジメチル 4 メチルカルバモイル - チアゾリジン 3 イルまたは 5,5 - ジメチル 4 プロピルカルバモイル - チアゾリジン 3 イル環を形成する、請求項 10 に記載の抗菌剤組成物。

【請求項 14】 R_7 が水素、または基 $R_{20} C(0) -$ [式中、 R_{20} は (C_1 - C_6) アルキル基である] である請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 つに記載の抗菌剤組成物。

【請求項 15】 R_7 が基 $R_{20} C(0) -$ (式中、 R_{20} はメチルまたはエチルである) である請求項 14 に記載の抗菌剤組成物。

【請求項 16】 化合物が、 N^1 (1S - ジメチルカルバモイル - 2,2 - ジメチル 1 プロピル) N^4 ヒドロキシ 2R プチル - スクシンアミド、またはその医薬的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物である、請求項 14 に記載の抗菌剤組成物。

【請求項 17】 請求項 1 ~ 16 のいずれか 1 つに記載の式 (I) の化合物の抗菌剤としての有効な投与量を細菌感染にかかっている対象に投与することからなる、ヒト以外の哺乳動物における細菌感染の治療方法。